

DUỐC ĐIỀN VIỆT NAM VI

với cùng dung môi. Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 25,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (1) thành 20,0 ml bằng dung môi pha mẫu.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 5,0 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 10,0 ml với dung môi pha mẫu.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 10 µl mỗi dung dịch trên, riêng dung dịch thử (1) chấm 50 µl. Làm khô các vết chấm bằng luồng không khí mát. Triển khai sắc ký đến khi dung môi đi được 15 cm. Lấy bản sắc ký ra và để khô ngoài không khí. Quan sát sắc ký đồ dưới ánh sáng tử ngoại ở bước sóng 366 nm.

Giới hạn:

Trên sắc ký đồ thu được của dung dịch thử (1): Không một vết phụ nào được đậm màu hơn vết chính trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) (4 %), không quá 1 vết phụ đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) (1 %) và không quá 2 vết phụ đậm màu hơn vết trong sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (3) (0,5 %). Bỏ qua vết (nếu có) tại điểm xuất phát.

Kim loại nặng

Không được quá 10 phần triệu (Phụ lục 9.4.8).

Lấy 1,0 g chế phẩm và tiến hành thử theo phương pháp 3. Dùng 1,0 ml *dung dịch chỉ mẫu 10 phần triệu Pb (TT)* để chuẩn bị mẫu đối chiếu.

Mất khối lượng do làm khô

Không được quá 5,0 % (Phụ lục 9.6).

(1,000 g; 100 °C đến 105 °C).

Tro sulfat

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 9.9, phương pháp 1).

Dùng 1,0 g chế phẩm.

Định lượng

Cân chính xác khoảng 40 mg chế phẩm vào bình định mức 50 ml, thêm 40 ml hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrochloric 1 %* (1 : 1), lắc siêu âm cho đến khi tan hoàn toàn, thêm hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrochloric 1 %* (1 : 1) vừa đủ đến vạch, lắc đều. Lọc, nếu cần. Pha loãng 2,0 ml dung dịch thu được (hay dịch lọc) thành 100,0 ml bằng hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrochloric 1 %* (1 : 1). Tiến hành pha dung dịch chuẩn tương tự như dung dịch thử, dùng mangiferin chuẩn thay cho chế phẩm. Đo độ hấp thụ (Phụ lục 4.1) của dung dịch chuẩn và dung dịch thử ở bước sóng cực đại khoảng 368 nm trong cốc đo dày 1 cm, mẫu trắng là hỗn hợp *aceton - dung dịch acid hydrochloric 1 %* (1 : 1).

Dựa vào độ hấp thụ đo được của dung dịch chuẩn, dung dịch thử và nồng độ $C_{19}H_{18}O_{11}$ của dung dịch chuẩn, tính hàm lượng mangiferin, $C_{19}H_{18}O_{11}$, trong chế phẩm.

Bảo quản

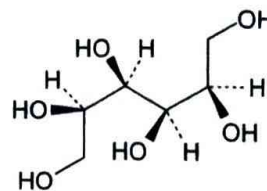
Trong đồ đựng kín, tránh ánh sáng.

Loại thuốc

Kháng virus.

MANITOL

MANITOL



$C_6H_{14}O_6$

P.t.l: 182,2

Manitol là D-manitol, phải chứa từ 98,0 % đến 102,0 % $C_6H_{14}O_6$, tính theo chế phẩm khan.

Tính chất

Bột kết tinh đa hình hoặc hạt nhỏ, màu trắng hay gần như trắng. Dễ tan trong nước, rất khó tan trong ethanol 96 %.

Định tính

Có thể chọn một trong hai nhóm định tính sau:

Nhóm I: A.

Nhóm II: B, C, D.

A. Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của manitol chuẩn. Chuẩn bị các mẫu đo dưới dạng đĩa nén.

Nếu phổ của chế phẩm và chuẩn khác nhau thì hòa tan riêng rẽ 25 mg chế phẩm và 25 mg chất chuẩn trong 0,25 ml *nước cất*, không đun nóng, dung dịch thu được trong. Bốc hơi tới khô trong lò vi sóng có công suất từ 1000 W đến 1300 W trong 15 min đến 30 min hoặc trong chân không ở 100 °C, thu được bột màu trắng hoặc hơi vàng, không dính. Ghi lại phổ hồng ngoại của cần thu được.

B. Điểm chảy từ 165 °C đến 170 °C (Phụ lục 6.7).

C. Phương pháp sắc ký lớp mỏng (Phụ lục 5.4).

Bản mỏng: *Silica gel G*.

Dung môi khai triển: *Propanol - ethyl acetat - nước* (70 : 20 : 10).

Dung dịch thử: Hòa tan 25 mg chế phẩm trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Hòa tan 25 mg manitol chuẩn và 25 mg sorbitol chuẩn trong *nước* và pha loãng thành 10 ml với cùng dung môi.

Cách tiến hành: Chấm riêng biệt lên bản mỏng 2 µl mỗi dung dịch trên. Triển khai bản mỏng trong bình dung môi đến khi dung môi chạy được khoảng 2/3 chiều dài bản mỏng. Lấy bản mỏng ra, để khô ngoài không khí và phun *dung dịch acid 4-aminobenzoic (TT)*. Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh đến khi aceton bay hết. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min. Để nguội và phun *dung dịch natri periodat 0,2 % (TT)*. Để khô bản mỏng trong luồng khí lạnh. Sấy bản mỏng ở 100 °C trong 15 min.

Trên sắc ký đồ, vết chính của dung dịch thử phải có vị trí, màu sắc và kích thước giống với vết chính của dung dịch đối chiếu (1). Phép thử chỉ có giá trị khi trên sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (2) cho 2 vết tách nhau rõ ràng.

D. Góc quay cực riêng (Phụ lục 6.4) từ +23° đến +25°, tính theo chế phẩm khan.

Hòa tan 2,00 g chế phẩm và 2,6 g *natri tetraborat* (TT) trong khoảng 20 ml nước ở 30 °C; lắc liên tục trong 15 min đến 30 min không làm nóng để được dung dịch trong, thêm nước thành 25,0 ml để đo.

Độ trong và màu sắc của dung dịch

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong nước và pha loãng thành 50,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch thu được phải trong (Phụ lục 9.2) và không màu (Phụ lục 9.3, phương pháp 2).

Độ dẫn điện

Không quá 20 $\mu\text{S}\cdot\text{cm}^{-1}$.

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong nước không có carbon dioxyd (TT) bằng cách đun nóng ở 40 °C đến 50 °C và pha loãng thành 100,0 ml bằng cùng dung môi. Để nguội và đo độ dẫn điện (Phụ lục 6.10) của dung dịch, khuấy nhẹ bằng que khuấy từ.

Đường khử

Không được quá 0,2 % (tính theo glucose).

Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml nước bằng cách đun nóng nhẹ. Để nguội và thêm 20 ml dung dịch đồng citrat (TT) và vài viên bi thủy tinh. Đun nóng sao cho sau 4 min thì sôi và đun sôi tiếp 3 min. Làm nguội nhanh, thêm 100 ml dung dịch acid acetic băng 2,4 % (tt/tt) và 20,0 ml dung dịch iod 0,05 N (CĐ). Vừa lắc vừa thêm 25 ml hỗn hợp acid hydrocloric - nước (6 : 94). Khi tủa tan hết, chuẩn độ iod thừa bằng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ) với chỉ thị là dung dịch hồ tinh bột (TT) cho vào cuối phép chuẩn độ. Lượng dung dịch natri thiosulfat 0,05 N (CĐ) tiêu thụ không được ít hơn 12,8 ml.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động: Nước đã được đuổi khí.

Dung dịch thử: Hòa tan 5,0 g chế phẩm trong 25 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 0,50 g manitol chuẩn trong 2,5 ml nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 2,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (3): Pha loãng 0,5 ml dung dịch đối chiếu (2) thành 20,0 ml bằng nước.

Dung dịch đối chiếu (4): Hòa tan 0,5 g manitol (TT) và 0,5 g sorbitol (TT) (tạp chất A) trong 5 ml nước và pha loãng thành 10,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (5): Hòa tan 0,1 g maltitol (TT) (tạp chất B) và 0,1 g isomalt (TT) (tạp chất C) trong 5 ml nước và pha loãng thành 100,0 ml với cùng dung môi.

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (30 cm × 7,8 mm) được nhồi pha tĩnh là nhựa trao đổi cation mạnh (dạng calci) (9 μm).

Nhiệt độ cột: 85 °C ± 1 °C.

Detector khúc xạ duy trì ở nhiệt độ không đổi.

Tốc độ dòng: 0,5 ml/min.

Thể tích tiêm: 20 μl .

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký với thời gian gấp 2 lần thời gian lưu của manitol. Thời gian lưu tương đối so với manitol (thời gian lưu khoảng 22 min): Tạp chất C (rửa giải ra 2 pic) khoảng 0,7; tạp chất B khoảng 0,8; tạp chất A khoảng 1,2.

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (4), độ phân giải giữa pic của manitol và pic của tạp chất A ít nhất là 2.

Giới hạn:

Tạp chất A, B: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tạp chất C: Tổng diện tích 2 pic của tạp chất C không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Tạp đơn khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,10 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (2,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (3) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: D-glucitol (D-sorbitol).

Tạp chất B: 4-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucitol (D-maltitol).

Tạp chất C: Hỗn hợp của 6-O- α -D-glucopyranosyl-D-glucitol và 1-O- α -D-glucopyranosyl-D-manitol (isomalt).

Chì

Không được quá 0,5 phần triệu (Phụ lục 9.4.4).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 150,0 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) và tiến hành thử.

Nickel

Không được quá 1 phần triệu (Phụ lục 9.4.10).

Hòa tan 20,0 g chế phẩm trong 150,0 ml dung dịch acid acetic 1 M (TT) và tiến hành thử.

Nước

Không được quá 0,5 % (Phụ lục 10.3).

Dùng 1,00 g chế phẩm. Dung môi là 40 ml hỗn hợp đồng thể tích methanol khan (TT) và formamid (TT) ở khoảng 50 °C.

Giới hạn nhiễm vi sinh vật (Phụ lục 13.6)

Nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm: Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10² CFU/g.

Nếu chế phẩm không dùng để sản xuất thuốc tiêm: Tổng số vi sinh vật hiếu khí: Không được quá 10³ CFU/g. Tổng số nấm: Không được quá 10² CFU/g. Chế phẩm không

được có *Escherichia coli* và *Salmonella*.

DƯỢC ĐIỂN VIỆT NAM VI

MEBENDAZOL

Nội độc tố vi khuẩn

Không quá 4 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa 100 g manitol trong 1 L hoặc ít hơn và không quá 2,5 EU/g đối với thuốc tiêm có chứa nhiều hơn 100 g manitol trong 1 L (Phụ lục 13.2), nếu chế phẩm dự định để sản xuất thuốc tiêm mà không có phương pháp hữu hiệu nào khác để loại nội độc tố vi khuẩn.

Định lượng

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3). Điều kiện sắc ký như mô tả trong phần Tạp chất liên quan.

Tiến hành sắc ký với dung dịch thử và dung dịch đối chiếu (1). Tính hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong chế phẩm dựa vào diện tích pic thu được trên sắc ký đồ của dung dịch thử, dung dịch đối chiếu (1) và hàm lượng của $C_6H_{14}O_6$ trong manitol chuẩn.

Bảo quản

Trong bao bì kín.

Loại thuốc

Thuốc lợi tiểu.

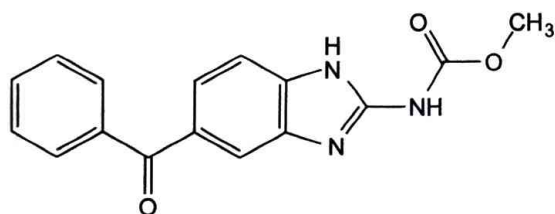
Chế phẩm

Dịch truyền.

Nhãn

Nếu cần, phải ghi nồng độ tối đa nội độc tố vi khuẩn và chế phẩm có đạt yêu cầu để sản xuất thuốc tiêm hay không.

MEBENDAZOL



$C_{16}H_{13}N_3O_3$

P.t.l: 295,3

Mebendazol là methyl (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl) carbamat, phải chứa từ 99,0 % đến 101,0 % $C_{16}H_{13}N_3O_3$, tính theo chế phẩm đã làm khô.

Tính chất

Bột đa hình màu trắng hoặc gần như trắng.

Thực tế không tan trong nước, methylen clorid và ethanol 96 %.

Định tính

Phổ hấp thụ hồng ngoại (Phụ lục 4.2) của chế phẩm phải phù hợp với phổ hấp thụ hồng ngoại của mebendazol chuẩn.

Tạp chất liên quan

Phương pháp sắc ký lỏng (Phụ lục 5.3).

Pha động A: Dung dịch amoni acetat 0,75 % (TT).

Pha động B: Acetonitril (TT).

Dung dịch thử: Hòa tan 25,0 mg chế phẩm trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 25,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (1): Hòa tan 5,0 mg mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống trong dimethylformamid (TT) và pha loãng thành 5,0 ml với cùng dung môi.

Dung dịch đối chiếu (2): Pha loãng 1,0 ml dung dịch thử thành 100,0 ml bằng dimethylformamid (TT). Pha loãng 5,0 ml dung dịch thu được thành 20,0 ml bằng dimethylformamid (TT).

Điều kiện sắc ký:

Cột kích thước (10 cm × 4,6 mm) được nhồi pha tĩnh base-deactivated octadecylsilyl silica gel dùng cho sắc ký (3 μm). Nhiệt độ cột: 40 °C.

Detector quang phổ tử ngoại đặt ở bước sóng 250 nm.

Tốc độ dòng: 1,2 ml/min.

Thể tích tiêm: 10 μl.

Cách tiến hành:

Tiến hành sắc ký theo chương trình dung môi như sau:

Thời gian (min)	Pha động A (% tt/tt)	Pha động B (% tt/tt)
0 - 15	80 → 70	20 → 30
15 - 20	70 → 10	30 → 90
20 - 25	10	90

Kiểm tra tính phù hợp của hệ thống: Sắc ký đồ thu được của dung dịch đối chiếu (1) phải giống với sắc ký đồ cung cấp kèm theo mebendazol chuẩn để kiểm tra tính phù hợp của hệ thống.

Giới hạn:

Để tính hàm lượng, nhân diện tích pic tạp chất G với hệ số hiệu chỉnh là 1,4.

Tạp chất G: Diện tích pic tạp chất G đã hiệu chỉnh không được lớn hơn 2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,5 %).

Tạp chất khác: Với mỗi tạp chất, diện tích pic không được lớn hơn diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,25 %).

Tổng diện tích pic của tất cả các tạp chất không được lớn hơn 4 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (1,0 %).

Bỏ qua những pic có diện tích nhỏ hơn hoặc bằng 0,2 lần diện tích pic chính trên sắc ký đồ của dung dịch đối chiếu (2) (0,05 %).

Ghi chú:

Tạp chất A: (2-amino-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất B: (2-hydroxy-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất C: (2-amino-1-methyl-1H-benzimidazol-5-yl)phenylmethanon.

Tạp chất D: Methyl (5-benzoyl-1-methyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate.

Tạp chất E: Ethyl (5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamate.

Tạp chất F: Methyl [5-(4-methylbenzoyl)-1H-benzimidazol-2-yl]carbamate.

Tạp chất G: N,N'-bis(5-benzoyl-1H-benzimidazol-2-yl)urea.